

DOCKET NO.: 268119US0PCT

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

IN RE APPLICATION OF: Yuji YOSHIMURA, et al.

SERIAL NO.: NEW U.S. PCT APPLICATION

FILED: HERewith

INTERNATIONAL APPLICATION NO.: PCT/JP03/11643

INTERNATIONAL FILING DATE: September 11, 2003

FOR: METHOD FOR PRODUCING A 3,5-DIHYDROXY-6-HEPTENOATE

REQUEST FOR PRIORITY UNDER 35 U.S.C. 119
AND THE INTERNATIONAL CONVENTION

Commissioner for Patents
Alexandria, Virginia 22313

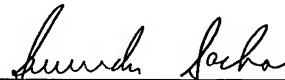
Sir:

In the matter of the above-identified application for patent, notice is hereby given that the applicant claims as priority:

<u>COUNTRY</u>	<u>APPLICATION NO</u>	<u>DAY/MONTH/YEAR</u>
Japan	2002-275015	20 September 2002

Certified copies of the corresponding Convention application(s) were submitted to the International Bureau in PCT Application No. PCT/JP03/11643. Receipt of the certified copy(s) by the International Bureau in a timely manner under PCT Rule 17.1(a) has been acknowledged as evidenced by the attached PCT/IB/304.

Respectfully submitted,
OBLON, SPIVAK, McCLELLAND,
MAIER & NEUSTADT, P.C.



Norman F. Oblon
Attorney of Record
Registration No. 24,618
Surinder Sachar
Registration No. 34,423

Customer Number

22850

(703) 413-3000
Fax No. (703) 413-2220
(OSMMN 08/03)

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日
Date of Application: 2 0 0 2 年 9 月 2 0 日

出 願 番 号
Application Number: 特 願 2 0 0 2 - 2 7 5 0 1 5

[ST. 10/C]: [J P 2 0 0 2 - 2 7 5 0 1 5]

出 願 人
Applicant(s): 日 産 化 学 工 業 株 式 有 限 公 司

REC'D 23 OCT 2003

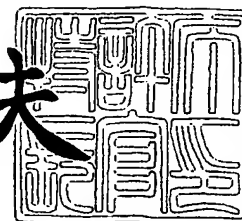
WIPO PCT

**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2 0 0 3 年 9 月 2 9 日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今 井 康 夫



【書類名】 特許願

【整理番号】 4428000

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 C07D215/14

【発明者】

【住所又は居所】 山口県小野田市大字小野田 6 9 0 3 - 1 日産化学工業株式会社 小野田工場内

【氏名】 吉村 雄治

【発明者】

【住所又は居所】 千葉県袖ヶ浦市北袖 1 1 - 1 日産化学工業株式会社 袖ヶ浦工場内

【氏名】 安川 真巳

【発明者】

【住所又は居所】 山口県小野田市大字小野田 6 9 0 3 - 1 日産化学工業株式会社 小野田工場内

【氏名】 森清 修二

【発明者】

【住所又は居所】 千葉県船橋市坪井町 7 2 2 番地 1 日産化学工業株式会社 物質科学研究所内

【氏名】 松本 浩郎

【発明者】

【住所又は居所】 千葉県船橋市坪井町 7 2 2 番地 1 日産化学工業株式会社 物質科学研究所内

【氏名】 高田 泰孝

【発明者】

【住所又は居所】 千葉県船橋市坪井町 7 2 2 番地 1 日産化学工業株式会社 物質科学研究所内

【氏名】 安達 倫明

【特許出願人】

【識別番号】 000003986
【氏名又は名称】 日産化学工業株式会社
【代表者】 藤本 修一郎
【電話番号】 047-465-1120

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 005212
【納付金額】 21,000円 .

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1
【物件名】 図面 1
【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

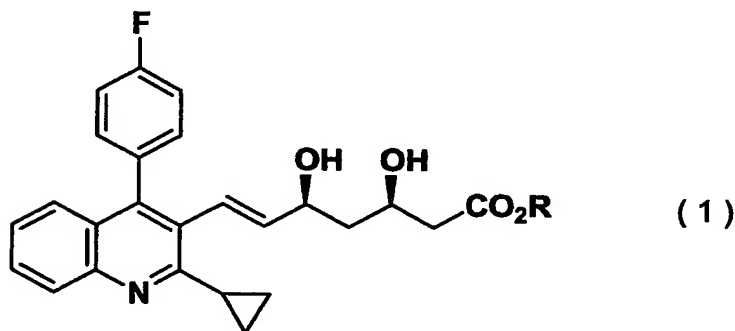
【書類名】 明細書

【発明の名称】 3, 5-ジヒドロキシ-6-ヘプテン酸誘導体の製造方法

【特許請求の範囲】

【請求項1】 式(1)で表される(3R, 5S)-7-[2-シクロプロピル-4-(4-フルオロフェニル)キノリン-3-イル]-3, 5-ジヒドロキシ-6-ヘプテン酸アルキル(式中Rは炭素数1~4のアルキル基を表わす)を含む溶液をシリカゲル液体クロマトグラフィーで処理し、含有するそのエピマーを分離することを特徴とする式(1)で表される化合物の製造方法。

【化1】



【請求項2】 クロマトグラフィー処理において、溶離液としてヘキサン-イソプロピルアルコールを含有する混合溶媒を用いる請求項1記載の式(1)で表される化合物の製造方法。

【請求項3】 式(1)で表される化合物のRがエチル基である請求項1又は2記載の式(1)で表される化合物の製造方法。

【請求項4】 クロマトグラフィー処理が、擬似移動床法装置を用いる処理であることを特徴とする請求項1記載の式(1)で表される化合物の製造方法。

【請求項5】 擬似移動床法装置を用いるクロマトグラフィー処理において、回収したエクストラクトとラフィーネートの留去液に、溶離液のいずれかの成分を添加し、その組成比を使用前の組成比とし、再利用することを特徴とする請求項4記載の式(1)で表される化合物の製造方法。

【発明の詳細な説明】

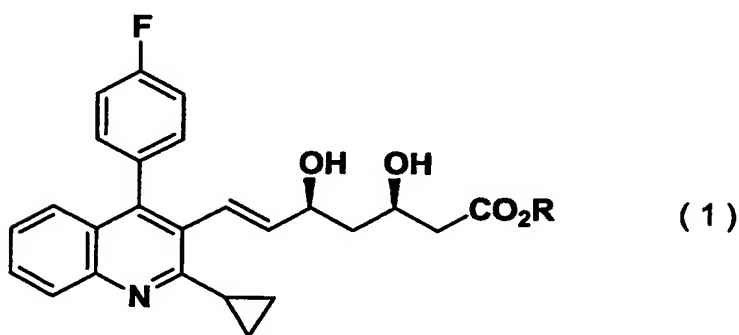
【0001】

【発明の属する技術分野】

式(1)で表される(3R, 5S)-7-[2-シクロプロピル-4-(4-フルオロフェニル)キノリン-3-イル]-3,5-ジヒドロキシ-6-ヘプテン酸アルキル(式中Rは炭素数1~4のアルキル基を表わす)化合物は、医薬中間体として有用であり、コレステロール低下薬(HMG-CoA還元酵素阻害薬)の製造に用いられる(特開平1-279866号公報、欧州公開特許304063号公報、米国特許5011930号公報参照)。本発明はその製造方法に関する。

【0002】

【化2】



【0003】

【従来の技術】

式(1)で表される(3R, 5S)-7-[2-シクロプロピル-4-(4-フルオロフェニル)キノリン-3-イル]-3,5-ジヒドロキシ-6-ヘプテン酸アルキル(式中Rは炭素数1~4のアルキル基を表わす)の製造方法として、そのラセミ体の光学分割により製造する方法と不斉合成法による製造する法があり、以下の方法が知られている。

【0004】

(1) 式(1)で表される化合物の製造法として、光学異性体分離用高速液体クロマトグラフィー用(HPLC)カラム(例えばダイセル社製のCHIRALCEL OF)を用いるラセミ体の光学分割によって製造する方法(例えば、特許文献1参照。)

(2) 酵素を用いてラセミ体を光学分割する方法(例えば、特許文献2参照。)

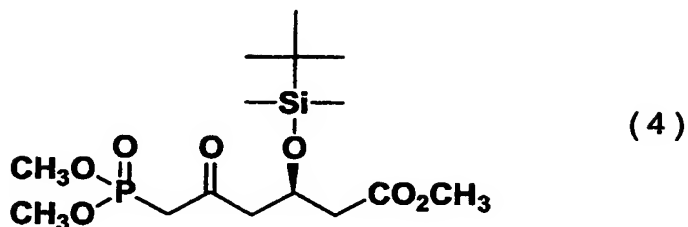
(3) ラセミ体を加水分解し、得られたカルボン酸を光学活性 α -メチルベンジルアミン等の分割剤で光学分割した後に再びエステル化する製造方法(例えば

、特許文献3 参照。) 。

(4) 式(4) で表されるキラルシントンを用いて製造する方法(例えば、特許文献4 参照。) 。

【0005】

【化3】



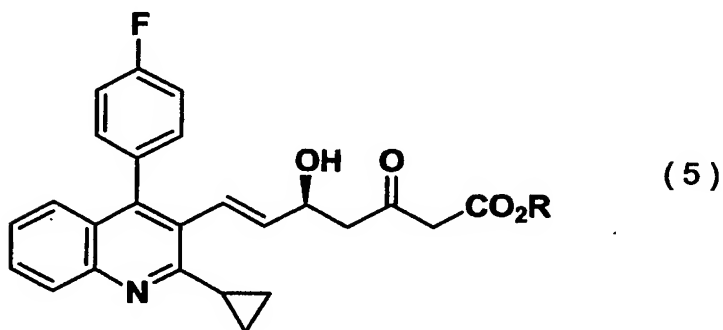
【0006】

(5) 不斉アルドール反応などを利用して得られる式(5) で表される7-[2-シクロプロピル-4-(4-フルオロフェニル)キノリン-3-イル]-5-ヒドロキシ-3-オキソ-6-ヘプテン酸アルキル(式中Rは上記と同じ意味を表わす)を化学的に選択還元する製造法(例えば、特許文献5 参照。) 。

又、本願出願人は、特願2001-348569において、不斉合成法を既に報告している。

【0007】

【化4】



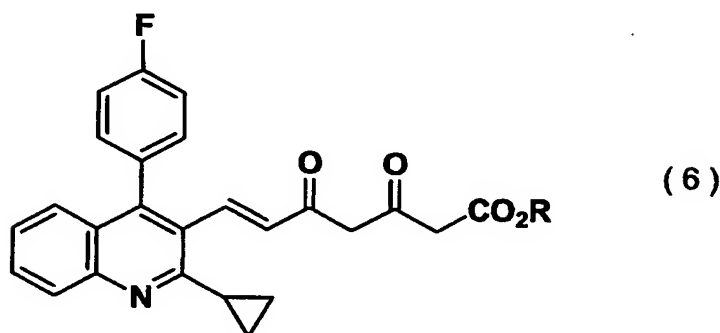
【0008】

(6) 光学活性な式(5) で表される化合物又は式(6) で示される7-[2-シクロプロピル-4-(4-フルオロフェニル)キノリン-3,5-ジオキソ-6-ヘプテン酸ア

ルキル（式中Rは上記と同じ意味を表わす）を生物化学的な手法により選択的に還元する製造方法（例えば、特許文献6参照。）。

【0009】

【化5】



【0010】

【特許文献1】

国際公開第95/23125号パンフレット

【特許文献2】

特開2001-352996号公報

【特許文献3】

特開平5-148237号公報

【特許文献4】

特開平8-127585号公報

【特許文献5】

特開平8-92217号公報

【特許文献6】

国際公開第02/063028号パンフレット

【0011】

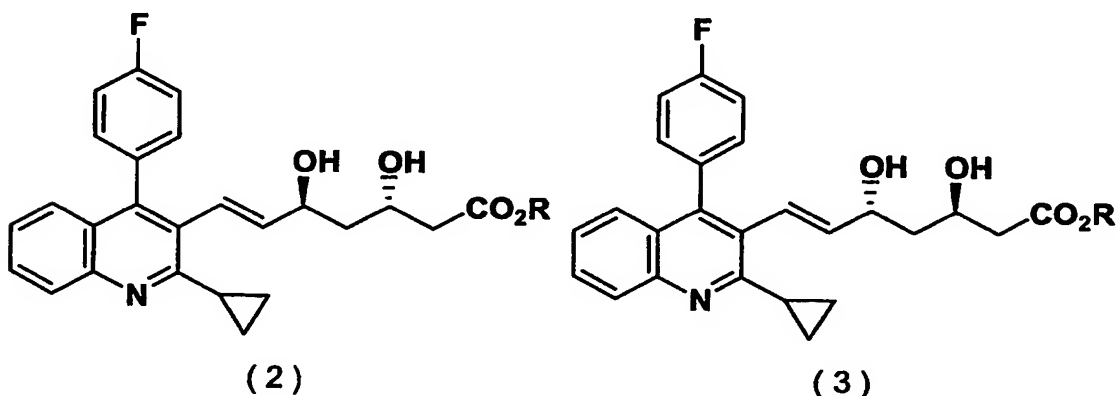
【発明が解決しようとする課題】

(1)、(2)の方法では式(1)の化合物に対応するラセミ体を再結晶することにより、容易にエピマー（ラセミ体すなわち式(2)、式(3)の化合物の1:1混合物）を除去することができるため、光学分割後にそれらを分離せずとも高純度の式(1)の化合物を得ることができる。しかし、ラセミ体を光学分割

する手法には対掌体が無駄になるという本質的な問題点を抱えている。(3)の方法ではジアステレオマー分割の工程で2種のエピマーも対掌体とともに除去できるため、ラセミ体での精製も必要がない。しかし、本質的には分割法であるため(1)、(2)の方法と同様の本質的な欠点を有する。

【0012】

【化6】

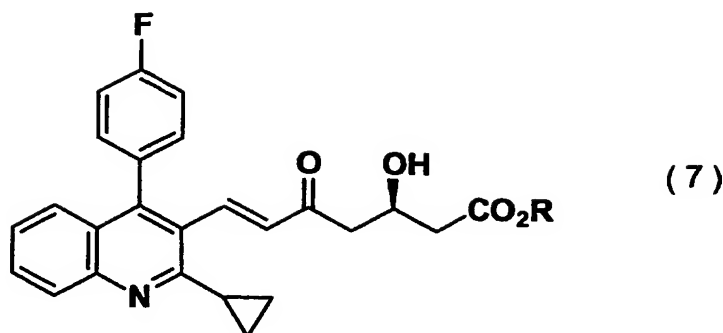


【0013】

光学活性な式(5)または式(7)の化合物を経由する方法であるが、化学的な還元方法、生物化学的な還元方法ともに完全な選択性を示す反応ではないために、少量のエピマーの混入が避けられない。医薬中間体として使用できる品質を確保するためにはこれを除去する必要があるが、式(1)の光学活性体はラセミ体と異なり再結晶による精製が極めて困難な化合物である。p-トルエンスルホン酸塩等へ誘導しての精製方法も試みたが、精製の操作中にラクトン化が進行する等の理由でいずれも目的を達成することができなかった。しかし、不斉合成法、キラルシントンのいずれも高い光学純度で光学活性な式(5)または式(7)の化合物を製造することができ、対掌体が無駄にならないために工業的な製造方法として確立された場合には経済的な効果が極めて大きい。そのため式(1)の化合物の効率的な精製方法確立が望まれていた。

【0014】

【化7】



【0015】

【課題を解決するための手段】

構造が酷似している2つの化合物が再結晶や蒸留等の一般的な方法で分離困難な場合、クロマトグラフ法は有力な分離手段の一つである。以前は工業的製造法として効率面で敬遠される傾向があったが、近年では擬似移動床法などを応用して工業的な製造法としての地位を築きつつある。

式(1)の光学活性体とそのエピマーの分離を検討したところ、充填剤として最も安価なシリカゲルを利用し、好ましくはヘキサン-イソプロピルアルコール混合物を溶離液に用いることによって、両者の分離が可能であることを見出した。

また、クロマトグラフ法では大量の溶媒を使用するため擬似移動床法を用いた溶媒使用量の大幅な削減や、回収溶媒の再使用も工業化の重要な要因だが、実施例に示す如くいずれもその方法を確立した。

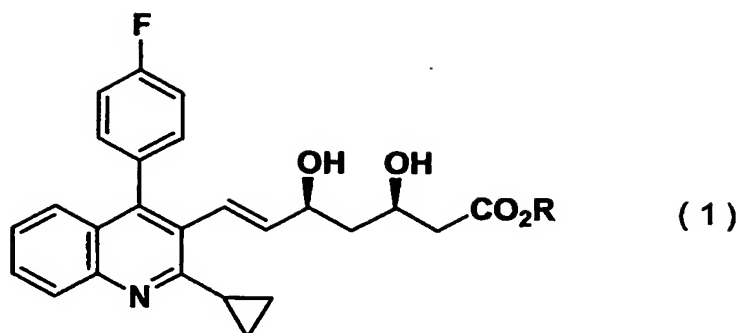
【0016】

すなわち、本発明は、以下に示す通りである。

1. 式(1)で表される(3R, 5S)-7-[2-シクロプロピル-4-(4-フルオロフェニル)キノリン-3-イル]-3,5-ジヒドロキシ-6-ヘプテン酸アルキル(式中Rは炭素数1~4のアルキル基を表わす)を含む溶液をシリカゲル液体クロマトグラフィーで処理し、含有するそのエピマーを分離することを特徴とする式(1)で表される化合物の製造方法。

【0017】

【化8】



【0018】

2. クロマトグラフィー処理において、溶離液としてヘキサン-イソプロピルアルコールを含有する混合溶媒を用いる上記1記載の式(1)で表される化合物の製造方法。

【0019】

3. 式(1)で表される化合物のRがエチル基である上記1又は2記載の式(1)で表される化合物の製造方法。

【0020】

4. クロマトグラフィー処理が、擬似移動床法装置を用いる処理であることを特徴とする上記1記載の式(1)で表される化合物の製造方法。

【0021】

5. 擬似移動床法装置を用いるクロマトグラフィー処理において、回収したエクストラクトとラフィーネートの留去液に、溶離液のいずれかの成分を添加し、その組成比を使用前の組成比とし、再利用することを特徴とする上記4記載の式(1)で表される化合物の製造方法。

【0022】

【発明の実施の形態】

分離する対象は式(2)で表される(3S, 5S)-7-[2-シクロプロピル-4-(4-フルオロフェニル)キノリン-3-イル]-3,5-ジヒドロキシ-6-ヘプテン酸アルキル(式中Rは炭素数1~4のアルキル基を表わす)及び式(3)で表される(3R, 5R)-7-[2-シクロプロピル-4-(4-フルオロフェニル)キノリン-3-イル]-3,5-ジヒドロキシ-6-ヘプテン酸アルキル(式中Rは上記と同じ意味を表わす)の一方又は両者

を含有する式(1)で表される(3R, 5S)-7-[2-シクロプロピル-4-(4-フルオロフェニル)キノリン-3-イル]-3, 5-ジヒドロキシ-6-ヘプテン酸アルキル(式中Rは上記と同じ意味を表わす)である。

【0023】

アルキル基Rの種類としては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、sec-ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基などを挙げることができる。式(1)、式(2)、式(3)の化合物の比率については特に制限はないが、式(1)の化合物の比率が高いほど分離効率は良好となり、高純度のものを得ることができる。また式(1)の化合物の光学純度も特に制限はないが、本発明の目的である医薬品中間体の製造という観点からは95%e. e. 以上が好ましい。

【0024】

クロマトグラフ法には単カラムを使用する一般的な回分式(実施例2参照)と連続分取可能な擬似移動床法(実施例3～6参照)などが知られているが、どちらの方法を用いても目的を達成することができる。しかし、本発明の方法を実施するためのプロセスとしては、例えば混合キシレンから純p-キシレンの分離に工業的に使用されている擬似移動床法(特公昭42-15681号公報等を参照)の適用がより好ましいので、以下、簡単に概念を説明する。

【0025】

擬似移動床(SMB)の概念を理解するには、図1に示した実移動床法(TMB)を調べると、理解し易い。実移動床法(TMB)は、向流吸着分離処理であり、4ゾーンから構成され、固体と液体が逆方向に流れる。入口流路は2本あり、分離する溶液(フィード)と溶離液を連続的に注入する。2本の出口流路(エクストラクトとラフィネート)から、純粋産物を連続的に回収する。ゾーンIVから出てくる液体は、ゾーンIに戻され(リサイクル)、ゾーンIから出てくる固体はゾーンIVに戻される(リサイクル)。例えば成分Aの方が保持時間の短い2成分混合物(A+B)の場合、成分Aが上方に移動し、成分Bが下方に移動するように、操作条件(各ゾーンにおける流量)を設定する。成分Aと成分Bをラフィネート出口とエクストラクト出口から、それぞれ純粋産物として回収することができる。しかし

、このような、実移動床法 (TMB) では、固体の吸着剤を循環させる必要があるため、操作するのは実際には非常に困難となる。

【0026】

次に実移動床 (TMB) を踏まえて、擬似移動床 (SMB) について考える。擬似移動床 (SMB) では固定したカラムを数個直列に接続し、注入点と回収点を適切に移動させることにより (図2)、向流を事実上生じさせるため、フィード、溶離液、エクストラクト、ラフィネートの各流路を、溶液の流れる方向に1カラム (もしくは数カラム) ずつ一定時間間隔で移動させることになる。なお、具体的な方法については実施例の中で説明する。

【0027】

充填剤として使用するのは安価で、品質の一定したものを入手することが容易なシリカゲルを使用する。破碎状の充填剤も使用することはできるが、球状のものが好ましい。粒径は $0.1\mu\text{m}$ ~ 10mm の範囲、好ましくは $1\mu\text{m}$ ~ $300\mu\text{m}$ の範囲のものが使用できるが、工業的に使用することが前提であるために、 $5\mu\text{m}$ ~ $100\mu\text{m}$ のものが实际的である。平均孔径は 10\AA ~ $100\mu\text{m}$ 、好ましくは 50\AA ~ 50000\AA である。

【0028】

溶離液としてはヘキサン-イソプロピルアルコールの混合物が好ましいが、充填剤の安定性に影響を及ぼさない限り、特に限定されるものではない。ヘキサン-イソプロピルアルコール混合溶媒を用いる場合、比率は体積比で $99/1$ ~ $50/50$ の範囲であり、好ましくは $98/2$ ~ $70/30$ の範囲であり、更に好ましくは $96/4$ ~ $85/15$ である。第三の溶媒を混合することもできるが、クロマトグラフ法の場合には溶媒の回収再利用が必須になるため、なるべく単純な組成が求められる (特に擬似移動床法)。

【0029】

回収した溶出液 (擬似移動床法においてはラフィネートとエクストラクト) は、溶媒留去し再利用することができる。ガスクロマトグラフィー等により溶媒の組成を分析し、溶離液のいずれかの成分を添加し、所定の組成に調整することにより、カラム分離に容易に再使用することも可能である (実施例6参照)。

溶媒留去には、蒸発器又は濃縮器を用いることができる。通常は、薄膜式の濃縮器が好適に使用される。

【0030】

カラム温度は10～50℃の範囲、好ましくは20～45℃の範囲で一定温度（例えば実施例1の如く40℃）に設定される。その他、溶離液や異性体混合物含有液の供給量やラフィネートやエクストラクトの抜き出し口の流量、カラムの切り替え時間、カラム圧などの条件は充填材、溶離液、製造量等の条件に適したものが設定される。

【0031】

【実施例】

次に実施例を挙げて本発明を具体的に説明するが、本発明の範囲はこれらに限定されるものではない。

以下、実施例では、Rがエチル基の化合物を用いた。

式（1）で表される化合物を(3R,5S)DOLE（1）、式（2）で表される化合物を(3S,5S)DOLE（2）、式（3）で表される化合物を(3R,5R)DOLE（3）と記載する。

【0032】

実施例1

市販の高速液体クロマトグラフィー（HPLC）分析用シリカゲルカラムを用いて(3S,5S)DOLE（2）と(3R,5S)DOLE（1）の1：1混合物を分離した。以下に条件を示す。

カラム：YMC Pack Sil S-5（株式会社YMC社製） 4.6mmφ×250mm

溶離液：ヘキサンーイソプロピルアルコール＝20／1

温度：40℃

流量：1.0mL／min

検出：UV（254 nm）

保持時間：(3S,5S)-DOLE（2） 11.4 min

(3R,5S)-DOLE（1） 13.7 min

同様に市販されているシリカゲルカラム、Nucleosil 50-5（GLサイエンス社製

)、4.6mm ϕ ×250mmを用いても分離することができた。

カラム以外は同一条件、

保持時間: (3S, 5S)DOLE (2) 11.7 min

(3R, 5S)DOLE (1) 13.5 min

【0033】

実施例 2

市販のシリカゲルカラムであるYMC-Pack SIL (直径 2 cm, 長さ 25 cm、粒径 10 μ m、細孔径 12 nm)を用いてHPLCによる回分式の分取を実施した。条件は下記の通り。

カラム: YMC Pack Sil (株式会社YMC社製) 2 cm ϕ ×25 cm

溶離液: ヘキサン-イソプロピルアルコール=95/5

温度: 40℃

流量: 8.0mL/min

分取に使用したサンプルは(3S, 5S)DOLE (2) を質量比で3%含有する(3R, 5S)DOLE (1) 1.01gである。これを溶離液と同組成の溶媒に溶解して濃度を3% W/Vに調製したものを2 mL打ち込み、保持時間9.42 minから10.54 minに相当するフラクション[(3S, 5S)-DOLE (2) を含む]と11.03 minから13.03 minに相当するフラクション[(3R, 5S)-DOLE (1) を含む]を集めた。この操作を17回繰り返し、それぞれ溶媒留去をした結果、HPLC分析でエピマーを検出しない(3R, 5S)DOLE (1) を 892 mg (収率 89%)、HPLC相対面積百分率96.5%の(3S, 5S)DOLE (2) を 29.0 mg (収率 2.8%) 得た。HPLC分析条件は実施例 1 と同条件とした。

【0034】

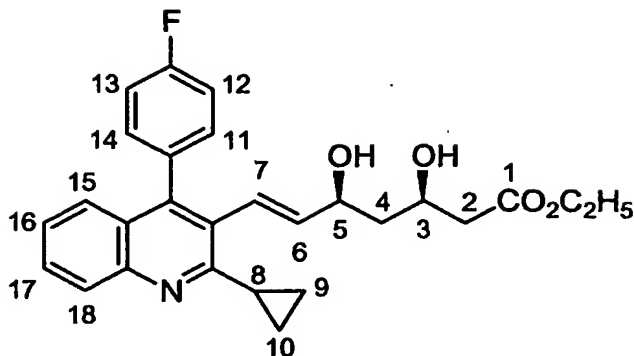
(3R, 5S)DOLE (1)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS) δ (ppm): 1.01-1.05 (2H, m, C9 + C10), 1.27-1.35 (3H, m, C9 + C10 + C4), 1.29 (3H, t, $J = 7.2$ Hz, Et), 1.43-1.55 (1H, m, C4), 2.36-2.45 (3H, m, C8 + C2), 3.17 (1H, d, $J = 1.7$ Hz, OH), 3.64 (1H, d, $J = 2.7$ Hz, OH), 4.08-4.23 (1H, m, C3), 4.19 (2H, q, $J = 7.2$ Hz, Et), 4.38-4.43 (1H, m, C5), 5.58 (1H, dd, $J = 6.2, 16.1$ Hz, C6), 6.64 (1H, dd, $J = 1.3, 16.1$ Hz, C7), 7.12-7.23 (4H, m, Ar), 7.29-7.36 (2H, m, Ar), 7.5

8 (1H, ddd, $J = 2.1, 6.3, 8.5$ Hz, C17), 7.95 (1H, d, $J = 8.3$ Hz, C18).

【0035】

【化9】



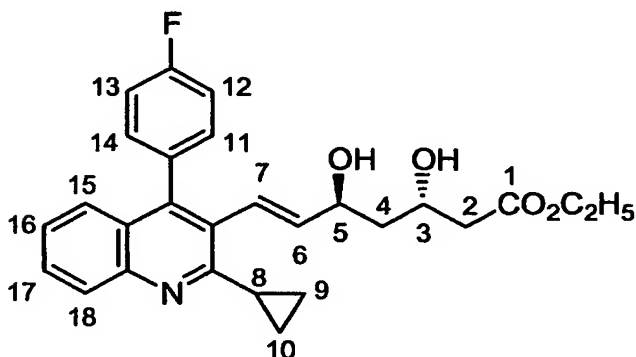
【0036】

(3S, 5S)DOLE (2)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS) δ (ppm): 1.03 (2H, dd, $J = 2.8, 8.0$ Hz, C9 + C10), 1.29 (3H, t, $J = 7.2$ Hz, Et), 1.27-1.36 (2H, m, C9 + C10), 1.37-1.44 (1H, m, C4), 1.62-1.71 (1H, m, C4), 2.33-2.49 (3H, m, C2 + C8), 2.95 (1H, d, $J = 5.5$ Hz, 3-OH), 3.47 (1H, brs, 5-OH), 3.97-4.08 (1H, m, C3), 4.20 (2H, q, $J = 7.2$ Hz, Et), 4.39-4.49 (1H, m, C5), 5.66 (1H, dd, $J = 5.5, 16.2$ Hz, C6), 6.70 (1H, dd, $J = 1.4, 16.0$ Hz, C7), 7.13-7.33 (6H, m, Ar), 7.58 (1H, ddd, $J = 3.0, 5.2, 8.3$ Hz, C17), 7.95 (1H, d, $J = 8.5$ Hz, C18).

【0037】

【化10】



【0038】

実施例 3

(3S,5S)DOLE (2) が質量比で 3% 混入した(3R,5S)DOLE (1) をヘキサンとイソプロピルアルコールの混合液(体積比で 20/1) に溶解し、濃度 30 g/L の原料液(フィード)を調製した。

図 3 に示す擬似移動床式分取装置 LICOSEP-LAB (ノバセップ社製) に市販のシリカゲル[YMC-SIL-120-S15/30(粒子径 15/30 μ m、細孔径 12nm)]を充填した内径 3 cm、長さ 10 cm の 8 個のカラムを直列に接続し、フィードが位置 7 で注入され、溶離液が位置 3 で注入され、エクストラクトが位置 5 で回収され、ラフィネートが位置 1 で回収される装置構成から分取を開始した。溶離液にヘキサンとイソプロピルアルコールの混合液(体積比で 20/1)を用い、運転温度は 35℃、原料液は 30g/L とした。リサイクル流量を 98.6 mL/min、フィード流量を 4.14 mL/min、ラフィネート流量を 13.56 mL/min、エクストラクト流量を 12.84 mL/min、溶離液流量を 22.26 mL/min、切り替え時間を 2.68min で運転した結果、エクストラクトより、99.98% HPLC 純度(分析条件は実施例 1 参照)の(3R,5S)DOLE (1) を得た。一方、ラフィネートより(3S,5S)DOLE (2) (96.83% HPLC 純度)と(3R,5S)DOLE (1) (3.17% HPLC 純度)の混合物が得られており、(3R,5S)DOLE (1) はほぼ定量的に分離できた。

【0039】

実施例 4

実施例 3 において、リサイクル流量を 132.12 mL/min、フィード流量を 5.55 mL/min、ラフィネート流量を 18.17 mL/min、エクストラクト流量を 17.21 mL/min、溶離液流量を 29.83 mL/min、切り替え時間を 2.00min に変更して運転した結果、エクストラクトより、99.96% 純度の(3R,5S)DOLE (1) を得た。一方、ラフィネートより(3S,5S)DOLE (2) (88.14% HPLC 純度)と(3R,5S)DOLE (1) (11.86% HPLC 純度)の混合物が得られた。

【0040】

実施例 5

実施例 3 と同じ擬似移動床装置を使用した。ヘキサンとイソプロピルアルコール混合液の比率を体積比で 20/3 に変更し、原料液(フィード)の濃度も 45g/

Lに変更した。

リサイクル流量を132.00 mL/min、フィード流量を5.66 mL/min、ラフィネート流量を21.79mL/min、エクストラクト流量を18.58mL/min、溶離液流量を34.71mL/min、切り替え時間を0.83minで運転した結果、エクストラクトより、99.66%HP LC純度の(3R, 5S)DOLE (1) を得た[(3S, 5S)DOLE (2) 0.26%]。一方、ラフィネートより(3S, 5S)DOLE (2) (38.36%HPLC純度) と(3R, 5S)DOLE (1) (60.38% HPLC純度) の混合物が得られた。

【004.1】

実施例 6

実施例 3 と同じ擬似移動床装置を使用した。ヘキサンとイソプロピルアルコール混合液の比率を体積比で、20/3とし、原料液(フィード)の濃度を45 g/Lとした。

リサイクル流量を132.00mL/min、フィード流量を5.66mL/min、ラフィネート流量を20.79mL/min、エクストラクト流量を19.58mL/min、溶離液流量を34.71mL/min、切り替え時間を0.83minで運転した結果、エクストラクトより、99.31%HPLC 純度の(3R, 5S) DOLE (1) を得た[(3S, 5S)DOLE (2) 0.35%]。一方、ラフィネートより(3S, 5S)DOLE (2) (68.99%HPLC純度) と(3R, 5S) DOLE (1) (30.79%HPLC純度) の混合物が得られた。

【004.2】

次に上記の運転で得られたエクストラクト及びラフィネート約40サイクル分を薄膜濃縮器でそれぞれ濃縮し、各濃縮液を合わせて約9.87L回収した。留去液の組成比をガスクロマトグラフィーにより分析し、ヘキサンとイソプロピルアルコールの組成比が20/3となるようヘキサンを2154 mL追加した。さらに新規に調製したヘキサン-イソプロピルアルコール混合液(20/3)を5L加えた。合計で約17Lの溶離液を調製した。

【004.3】

この液を使用し、45 g/Lの原料液を調製し、再び実施例 3 と同じ擬似移動床装置で分離を行った。

リサイクル流量を132.00mL/min、フィード流量を5.66mL/min、ラフィネート

流量を20.79mL/min、エクストラクト流量を19.58mL/min、溶離液流量を34.71mL/min、切り替え時間を0.83minで運転した結果、エクストラクトより、99.22%HPLC純度の(3R,5S) DOLE (1) を得た[(3S,5S)DOLE (2) 0.21%]。一方、ラフィネートより(3S,5S)DOLE (2) (30.51%HPLC純度) と(3R,5S) DOLE (1) (68.50%HPLC純度) の混合物が得られた。

同様な操作をあと2回繰り返した。

【0044】

2回目ではエクストラクトより、99.12%HPLC純度の(3R,5S) DOLE (1) を得た[(3S,5S)DOLE (2) 0.41%]。一方、ラフィネートより(3S,5S)DOLE (2) (34.07%HPLC純度) と(3R,5S) DOLE (1) (65.83%HPLC純度) の混合物が得られた。

【0045】

3回目ではエクストラクトより、99.33%HPLC純度の(3R,5S) DOLE (1) を得た[(3S,5S)DOLE (2) 0.45%]。一方、ラフィネートより(3S,5S)DOLE (2) (28.12%HPLC純度) と(3R,5S) DOLE (1) (71.78%HPLC純度) の混合物が得られた。

以上の実験から、回収した溶媒でも分離可能であることを確認し、回収溶媒の再調製の手法を確立した。

【0046】

【発明の効果】

本発明によりエピマーの効率的な除去が可能になったことから、医薬中間体として有用な(3R,5S)-7-[2-シクロプロピル-4-(4-フルオロフェニル)キノリン-3-イル]-3,5-ジヒドロキシ-6-ヘプテン酸アルキルの工業的製造法が確立できた。

【0047】

【図面の簡単な説明】

【図1】

図1は実移動床(TMB)の説明図である。ゾーンI~IVの定義は次の通り。

- ゾーンI 溶離液流路とエクストラクト流路間
- ゾーンII エクストラクト流路とフィード流路間
- ゾーンIII フィード流路とラフィネート流路間
- ゾーンIV ラフィネート流路と溶離液流路間

【図 2】

図 2 は擬似移動床 (SMB) の概念を示す説明図である。

【図 3】

図 3 は本発明の方法を実施する一例装置の 4 ゾーン擬似移動床 (SMB) 説明図である。

【書類名】 図面

【図 1】

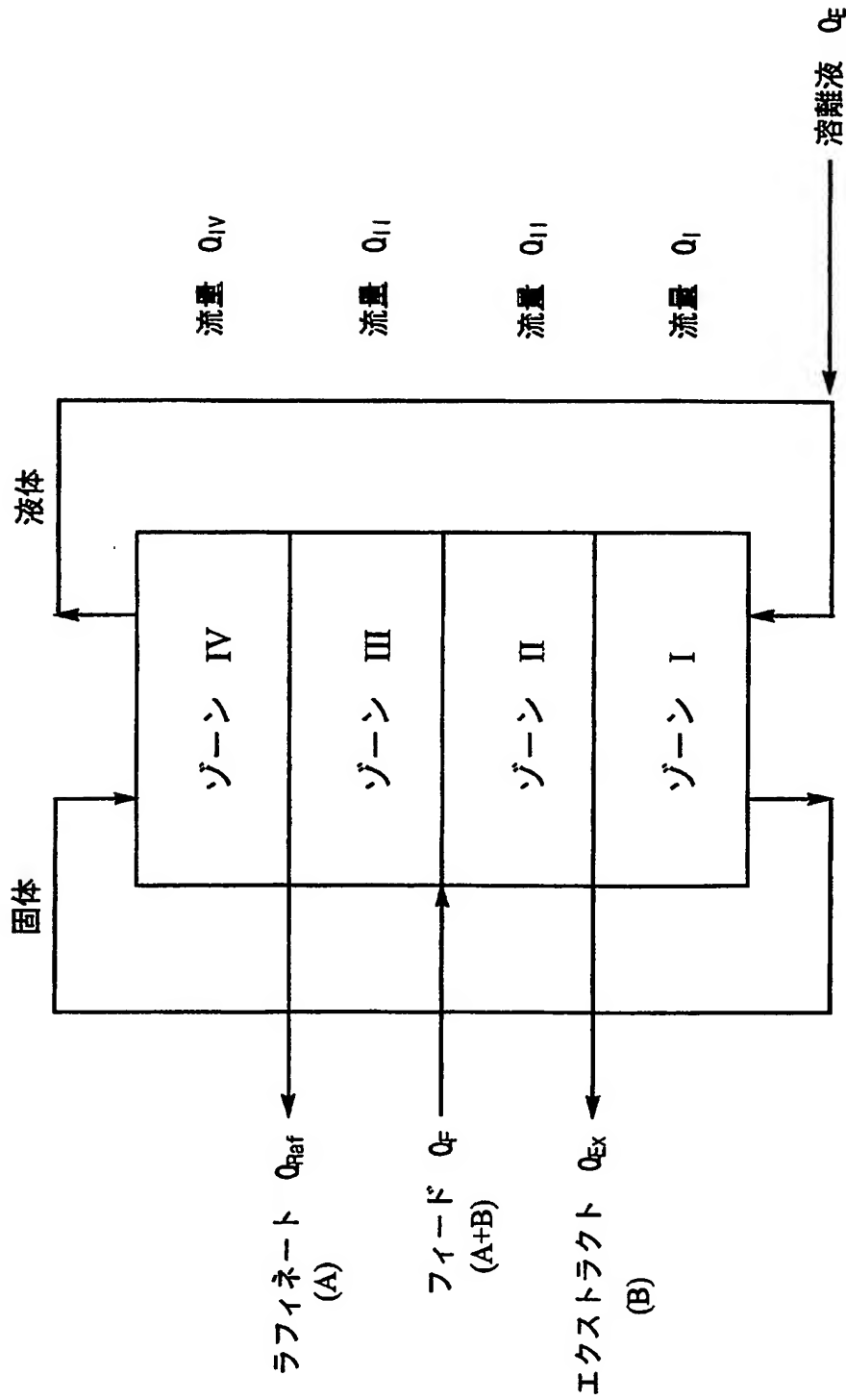


図 1 実移動床 (TMB)

【図 2】

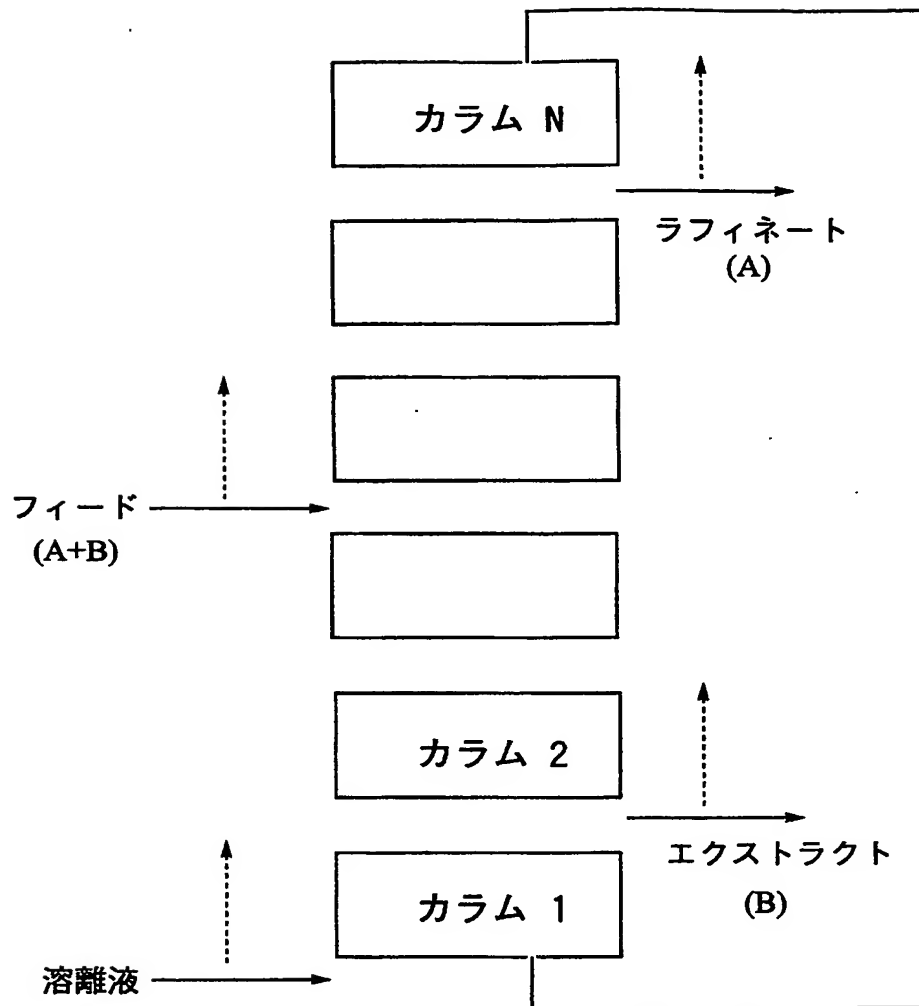


図 2 擬似移動床 (SMB) の概念

【図3】

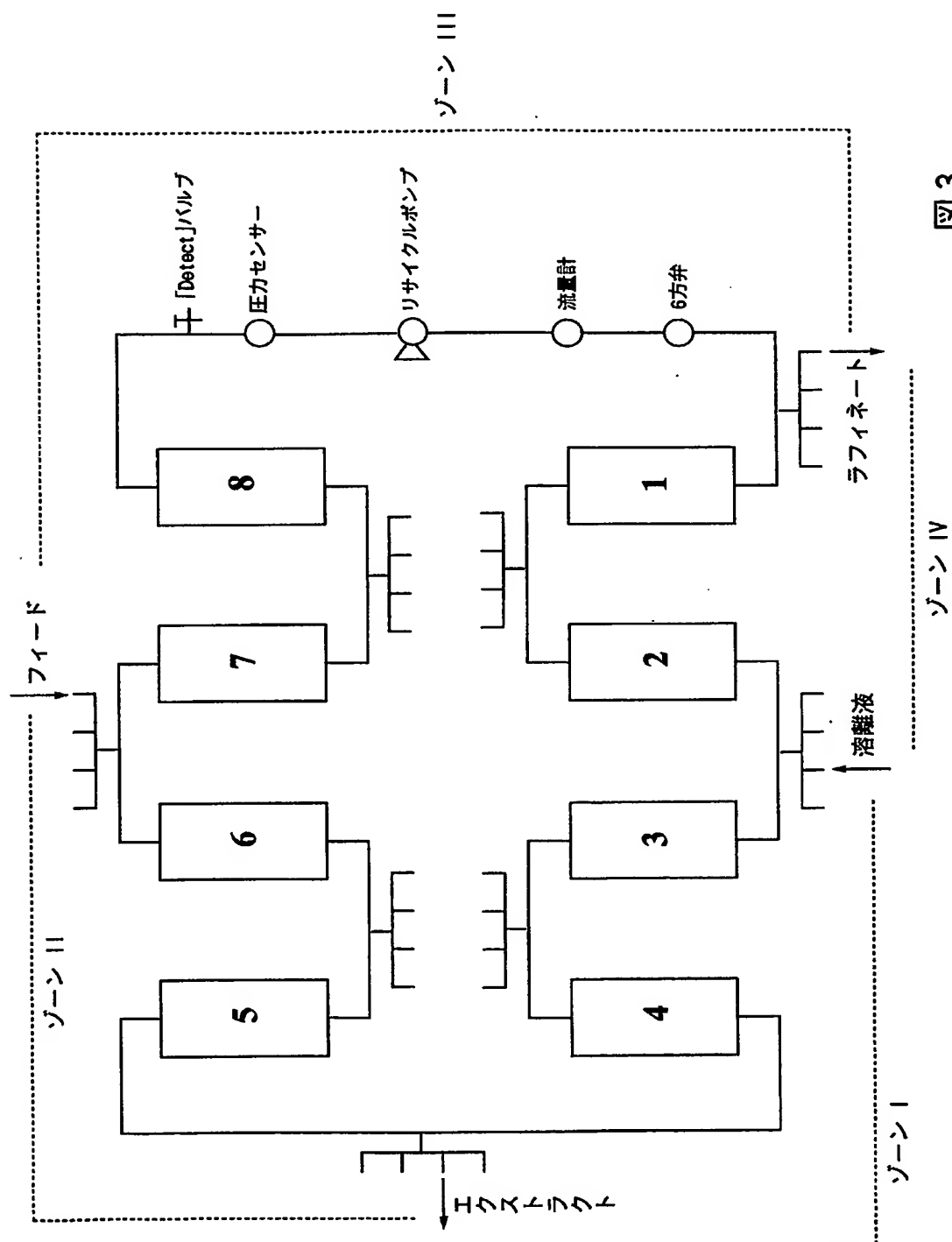


図3

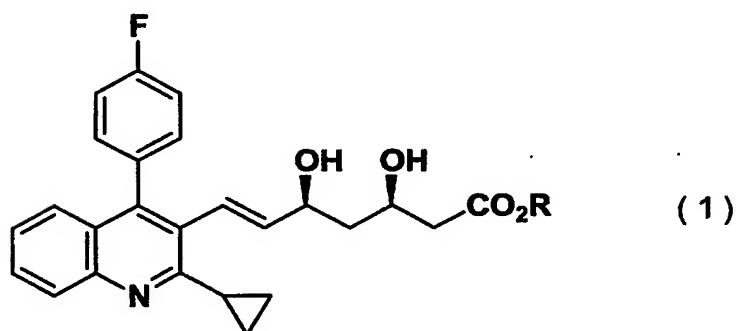
【書類名】 要約書

【要約】

【目的】 コレステロール低下薬（HMG-CoA還元酵素阻害薬）の製造中間体である(3R, 5S)-7-[2-シクロプロピル-4-(4-フルオロフェニル)キノリン-3-イル]-3,5-ジヒドロキシ-6-ヘプテン酸アルキルの製造法。

【構成】 式（1）で表される(3R, 5S)-7-[2-シクロプロピル-4-(4-フルオロフェニル)キノリン-3-イル]-3,5-ジヒドロキシ-6-ヘプテン酸アルキル（式中Rは炭素数1～4のアルキル基を表わす）を含む溶液をシリカゲル液体クロマトグラフィーで処理し、含有するそのエピマーを分離することを特徴とする式（1）で表される化合物の製造方法。

【化1】



【選択図】 図3

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2002-275015
受付番号	50201412669
書類名	特許願
担当官	第五担当上席 0094
作成日	平成14年 9月24日

<認定情報・付加情報>

【提出日】 平成14年 9月20日

次頁無

特願 2002-275015

出願人履歴情報

識別番号

[000003986]

1. 変更年月日
[変更理由]

住 所
氏 名

1990年 8月29日

新規登録

東京都千代田区神田錦町3丁目7番地1
日産化学工業株式会社